

BIOLOGICAL FUNCTION ACTIVATOR

Patent number: JP2028119
Publication date: 1990-01-30
Inventor: KONISHI JINEMON
Applicant: NIPPON ZOKI PHARMACEUTICAL CO
Classification:
- **international:** A61K35/12; A61K39/275
- **european:**
Application number: JP19880177583 19880715
Priority number(s): JP19880177583 19880715

Report a data error here

Abstract of JP2028119

PURPOSE:To obtain a biological function activator, containing a physiologically active substance extracted from infected tissues as an active ingredient and capable of promoting improvement in blood stream fallen into an ischemic state due too blood stream disorder without applying load to heart, etc., and normalizing tissual function.
CONSTITUTION:A biological function activator, obtained by inoculating viruses having inflammatory action, preferably viruses belonging to the family Poxvirus into an animal or cultured tissue, such as mammal or birds, grinding the inflamed infected tissues, adding an extracting solvent, removing tissual pieces, deproteinizing the resultant substance, adsorbing the deproteinized substance on an adsorbent, then eluting the adsorbed ingredients and blending the prepared physiologically active substance as an active ingredient with other ingredients, having afore-mentioned action, useful as blood stream improver, numbness improver, remedy for pains accompanied by dysfunction, psyhroesthesia or paresthesia improver and safely usable for a long period, since oral administration can be carried out with low toxicity without any side effects.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

平2-28119

⑫ Int. Cl.[°]

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)1月30日

A 61 K 39/275
35/12

ABN

8829-4C
8615-4C

審査請求 未請求 請求項の数 6 (全4頁)

⑭ 発明の名称 生体機能賦活剤

⑮ 特 願 昭63-177583

⑯ 出 願 昭63(1988)7月15日

⑰ 発 明 者 小 西 甚 右 衛 門 兵庫県加東郡社町木梨字川北山442番1 日本臓器製薬株式会社生物活性科学研究所内

⑱ 出 願 人 日本臓器製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町2丁目10番地

⑲ 代 理 人 弁理士 村山 佐武郎

明 細 書

1. 発明の名称

生体機能賦活剤

2. 特許請求の範囲

(1) 感染組織より抽出される生理活性物質を有効成分として含有する生体機能賦活剤。

(2) 血流改善剤である特許請求の範囲第1項記載の生体機能賦活剤。

(3) しびれ改善剤である特許請求の範囲第1項記載の生体機能賦活剤。

(4) 機能障害に伴う疼痛を治療する特許請求の範囲第1項記載の生体機能賦活剤。

(5) 冷感改善剤である特許請求の範囲第1項記載の生体機能賦活剤。

(6) 知覚異常改善剤である特許請求の範囲第1項記載の生体機能賦活剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、感染組織より抽出される生理活性物質を有効成分として含有する生体機能賦活剤に関する。
(従来の技術)

動脈硬化等の器質的な血管の病変や寒冷、身体的及び精神的ストレス、薬物等の各種誘因によって生

体局所の血流障害が生じ、虚血状態に陥った組織や臓器の機能障害、これに伴う冷感、しびれ、痛み、知覚鈍麻等の症状が現れる。この状態が長く続くと局所組織は萎縮、変性、ついには壊死に陥る。

高齢化社会を迎え、日常多くの患者が、特に高齢者において、しびれ、痛み、機能障害等の症状に悩まされている。従って、病態局所の血流を改善し低下した組織の機能修復作用を有し、且つ副作用がない安全な薬剤の開発が望まれている。

本発明者は、各種ウイルスを動物又は培養組織に接種して起炎させた感染動物組織(以下これらを単に感染組織という)より抽出した生理活性物質について調査研究を行った結果、本発明物質が優れた病態局所の血流改善作用を有することを見出し本発明を完成した。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明の目的は、感染組織より抽出される生理活性物質を有効成分として含有する生体機能賦活剤を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明治療剤は、感染組織を溶解し、抽出液を加えて組織片を除去した後、除蛋白処理を行い、これを吸着剤に吸着せしめ、次いで吸着成分を溶出す

ることにより得られる生理活性物質を有効成分として含有するものである。

本発明に用いるウイルスとしては、起炎作用を有するウイルス類、好ましくは、ワクチニアウイルス、牛痘ウイルス、痘苗ウイルス、エクトロメリアウイルス、サルボックスウイルス等のオルソボックスウイルス、オーフウイルス、パラワクチニアウイルス、ウシ乳頭状口内炎ウイルス等のパラボックスウイルス、ヒツジボックスウイルス、ヤギボックスウイルス、塊皮病ウイルス等のヤギボックスウイルス、ニワトリボックスウイルス、ノウサギ線粒体ウイルス等のトリボックスウイルス、ウサギ粘液腫ウイルス、ウサギ線粒体ウイルス等のウサギボックスウイルス、その他豚痘ウイルス、Yabaサル腺腫ウイルス、Irraボックスウイルスなどボックスウイルス科に属するウイルス類を挙げることができる。

感染組織を得るための動物としては、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウシ、ウマ、サル、ハムスター、モルモット、ラット、マウス、ニワトリなど種々の哺乳動物や鳥類を用いることができ、ボックスウイルスの種類や目的に応じて選択できる。

又、培養組織としては、使用する種類のボックスウイルスが増殖可能な培養細胞を用いることができ、

ルター、セライト、ザイツ濾過板等を用いた濾過、限外濾過、ゲル濾過、イオン交換樹脂、遠心分離などにより析出してきた不溶蛋白質を除去する。

こうして得られた有効成分含有抽出液を、塩酸、硫酸、臭化水素酸等の酸を用いて酸性、好ましくはpH 3.5乃至5.5に調整し、吸着剤への吸着操作を行う。使用可能な吸着剤としては、活性炭、カオリン、イオン交換樹脂などを挙げることができ、抽出液中に吸着剤を添加し攪拌するか、吸着剤を充填したカラムを通過させることにより、有効成分を吸着させることができる。

吸着成分より、本発明物質を溶出するには、前記吸着剤に溶出溶媒を加え、室温又は適宜加熱して或いは攪拌して溶出し、濾過等の通常の方法で吸着剤を除去して達成できる。用いられる溶出溶媒としては、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等又はこれらの適当な混合溶媒、或いは塩基性溶媒、好ましくはpH 9乃至12に調整した前記溶媒を使用することができる。

このようにして得られた溶出液を、好ましくはpH 6.5乃至8.5の中性付近に調整した後、減圧下に蒸発乾燥又は凍結乾燥することによって、目的とする生理活性物質を得ることができる。

例えば、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウシ、ウマ、サル、ハムスター、モルモット、ラット、マウス及びそれら胎児の腎臓、皮膚、肺臓、睾丸、肝臓、筋肉、副腎、甲状腺、脳、神経細胞、血球など各組織の培養細胞や腫瘍細胞培養株、Hela細胞等のヒト由来の培養組織、並びに卵巣尿膜などが挙げられる。

これら感染組織を無菌的に採取して磨碎し、その1乃至5倍量の抽出溶媒を加えて乳化懸濁液とする。抽出溶媒としては、蒸留水、生理食塩水、弱酸性乃至弱塩基性の緩衝液などを用いることができ、グリセリン等の安定化剤、フェノール等の殺菌・防腐剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム等の無機塩類などを適宜添加してもよい。この時、凍結融解、超音波、細胞膜溶解酵素又は界面活性剤等の処理により細胞組織を破壊して抽出を容易にすることができる。

得られた乳状抽出液を濾過又は遠心分離して組織片を除去した後、除蛋白処理を行う。除蛋白は、公知の方法により実施でき、加熱、超音波、蛋白質変性剤、例えば、酸、塩基、尿素、グアニジン、有機溶媒、界面活性剤等による処理、等電点沈降、塩析等の方法を適用することができる。次いで、濾紙(セルロース、ニトロセルロース等)、グラスファイ

前記操作によって抽出、精製された本発明有効成分は以下の物理化学的性質を有する。

①性状：淡黄褐色無定形の吸湿性粉末

②溶解性：水、メタノール、エタノールに可溶

③紫外部吸収：UV_{max} 255~275nm

④ニンヒドリン反応：陽性

⑤本発明物質を2mgをとり、過塩素酸1mlを加え、液が無色となるまで加熱し、希硫酸3ml、塩酸アミドール0.4g及び亜硫酸水素ナトリウム8gに水100ml加えて溶かした液2ml、モリブデン酸アンモニウム1gに水30mlを加えて溶かした液2mlを加え放置するとき、液は青色を呈する。

⑥本発明物質5mgをとり、水を加えて溶かし10mlとし、この液1mlにオルシン0.2g及び硫酸第二鉄アンモニウム0.135gにエタノール5mlを加えて溶かし、この液を塩酸83mlに加え、水を加えて100mlとした液3mlを加え沸騰水浴中で加熱するとき、液は緑色を呈する。

⑦本発明物質の水溶液は硝酸銀試薬で沈澱を生じる。

⑧核酸塩基類を含有する。

⑨本発明物質に対する各種蛋白検出反応は陰性である。

以下は、本発明物質の製造方法の実施例である。

但し、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

(実施例)

実施例1.

健康な成熟家兎の皮膚にワクチニアウイルスを接種し感染させた後、発症した皮膚を無菌的に剥出しこれを細切した後フェノール加グリセリン水を加え、ホモゲナイザーで磨砕し乳状とした。次いでこれを遠心濾過し、得た濾液を塩酸で酸性（約pH4.5乃至5.5）に調整した後、流通蒸気下100℃で加熱処理し濾過した。濾液はさらにザイツ濾板を用いて濾過した後、水酸化ナトリウムで弱アルカリ性（約pH8.5乃至10.0）とし、さらに100℃で加熱処理した後濾過した。濾液を塩酸でpH4.5とし、活性炭1.5%を加えて1乃至5時間攪拌した後濾過した。濾取した活性炭に水を加え水酸化ナトリウムでpH9.4乃至10に調整し、3乃至5時間攪拌した後、濾過した。濾液を塩酸で約pH7の中性付近に中和し、減圧下に濃縮乾固して本発明物質を得た。

実施例2.

実施例1と同様にして得た吸着活性炭にメタノールを加え、1時間攪拌した後濾過した。減圧下に乾固して有効成分を得た。

られた。

(3) 臨床試験

しびれ、疼痛、四肢冷感、知覚異常等の症状に悩むレイノー症候群、糖尿病性神経障害、スモン後遺症などの患者に対し、本発明治療剤を投与し上記症状の改善につき調べた。本発明物質は、例えば注射剤の場合、1日3乃至12mgを1日乃至2週間静脈内投与した。

総合改善度において、しびれ、疼痛、四肢冷感、知覚異常等の症状に対してプラセボと比して明らかに有意な改善効果が得られ、一例を挙げると、7割で中等度改善以上、9割で軽度改善以上の効果が得られた試験例があった。

尚、上記臨床試験において、重篤な副作用はもちろん、不眠、発汗、口渴、消化器官異常など軽度な副作用もほとんど認められなかった。

(効果)

上記試験結果から明らかなように、本発明物質は心臓等に負担を与えることなく、血流障害により虚血状態に陥った各種組織の血流改善を促し組織機能を正常化する優れた作用を有する。

従って、振動病、白ろう病、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管症、進行性筋萎縮症、脳血管障害、

(作用)

次に本発明治療剤の毒性試験及び臨床試験の結果の一例を示す。

(1) 毒性試験

雄雄マウス及び雌雄ラットに本発明治療剤の有効成分である生理活性物質を経口、皮下、腹腔内、静脈内等の経路で投与し、急性毒性試験を行った。

その結果、動物種及び性差に関係なく、いずれの投与経路においても、本発明物質のLD₅₀は5,000mg/kg以上であった。

また、亜急性毒性及び生殖試験など各種の安全性試験を行ったが、各臓器で全く異常は認められず、生殖試験においても、母体、胎仔、新生仔及び出生仔の生殖能力に対して全く影響を与えなかった。

(2) 血流改善作用

Histar系雄性ラット（体重約200g）に本発明物質50乃至400mg/kgを経口投与した。1時間後に1部位当り0.1mlの0.2%カラゲニンを右後肢皮下投与し、48時間後まで足肢皮膚温をサーモグラフィーを用いて測定した。

その結果、本発明物質はカラゲニン投与45分乃至3時間までに生じた足肢皮膚温の低下を用量依存的に改善し、優れた血流改善作用を有することが認め

結節性動脈周囲炎、全身性エリスマトーデス、リウマチ性関節炎、大動脈炎症候群等のレイノー症候群や糖尿病性神経障害、スモン後遺症、虚血性神経症、凍瘡、凍傷、耳鳴、難聴、網膜中心動脈閉塞症などの血流障害に伴う各種疾患及び冷感、しびれ、痛み、知覚鈍麻、機能障害、萎縮、壊死など上記疾患の随伴症状を治療或いは緩和するための治療剤として、本発明治療剤は非常に有用である。

本発明治療剤は、血流障害に陥り機能低下した病態状態においてのみ働き組織を賦活化し正常状態に復元する作用を有し、低毒性で副作用がなく経口投与可能なため、安全に長期的な使用ができ、特に慢性的な疾患を治療するのに有利である。

(実施例)

本発明物質を活性成分として含有する生体機能賦活剤は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、粉末、液剤、注射剤、座剤等の形態とすることができる。

処方にあたっては本発明物質を単独で用いてもよいし、また他の医薬活性成分との配合剤とすることも可能である。

経口投与製剤には、そのまま或いは適当な添加剤、例えば乳糖、マンニット、トウモロコシデンプン、

パレイショデンブンの慣用の賦形剤と共に、結晶セルロース、セルロース誘導体、アラビアゴム、トウモロコシデンブ、ゼラチン等の結合剤、トウモロコシデンブ、パレイショデンブ、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、その他増量剤、湿潤化剤、緩衝剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせることで、錠剤、散剤、顆粒剤或いはカプセル剤とすることができる。

注射剤としては、注射用蒸留水、生理食塩水、5乃至20%ブドウ糖注射液等の水性溶剤、又は植物油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸エステル、プロピレングリコール等の非水性溶剤の溶液、懸濁液若しくは乳化液とすることができ、必要に応じ溶解補助剤、等張化剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤、保存剤等の通常用いられる添加剤を適宜加えてもよい。又、凍結乾燥製剤としてバイアル瓶等に入れ、使用時に上記溶媒で適宜溶解して使用することもできる。

さらに本発明物質は、各種基剤、例えば乳剤性基剤又は水溶性基剤と混和して坐剤としたり、その他吸入剤、エアゾール剤などに製剤化することができる。

本発明治療剤の望ましい投与量は、投与対象、剤

形、投与方法、投与期間等によって変わるが、所望の効果を 얻るには、一般に成人に対して有効成分量で一日に1乃至100mg、好ましくは4乃至40mg経口投与することができる。

非経口投与（例えば注射剤）の場合、一日投与量は前記投与量の3乃至10分の1の用量レベルのものが好ましい。

以下に本発明治療剤の処方例を示す。

処方例1. (錠剤)

成 分	1錠当たり (mg)
本発明物質	4
乳 糖	106
結晶セルロース	40
カルボキシメチルセルロースカルシウム	20
ステアリン酸マグネシウム	10
計	180 mg

処方例2. (カプセル剤)

成 分	1カプセル当たり (mg)
本発明物質	10
乳 糖	200
タルク	40
計	250 mg

処方例3. (注射剤)

成 分	1アンブル当たり (mg)
本発明物質	1
塩化ナトリウム	適量
注射用蒸留水	適量
全量	1 ml

代理人 (6891) 弁理士 村山佐武郎